

Hepatitis C en niños: avances recientes

Nizar N. Zein

Department of Gastroenterology and Hepatology,
the Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, EEUU

Correspondencia: Nizar N. Zein, MD, Department
of Gastroenterology and Hepatology, the Cleveland
Clinic, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195,
EEUU

Tel.: +1 216 444 6126; fax: +1 216 445 5477;
correo electrónico: zeinn@ccf.org

Abreviaturas

PCR	reacción en cadena de polimerasa
PEG-IFN	interferón pegilado
RVM	respuesta virológica mantenida
THO	trasplante hepático ortotópico
VHC	virus de la hepatitis C

Current Opinion in Pediatrics 2007, 19:570–574

Objetivo de la revisión

Recientemente, la infección por el virus de la hepatitis C se ha identificado como una infección viral capaz de provocar complicaciones significativas, como cirrosis y carcinoma hepatocelular en adultos. En este artículo se revisan los cambios en nuestro conocimiento de su evolución natural en los niños así como los avances recientes en el tratamiento de la hepatitis C aguda y crónica.

Resultados recientes

Algunos estudios realizados recientemente han puesto de manifiesto que, a pesar de que no es frecuente, la transmisión vertical es el modo más habitual por el que los niños contraen la hepatitis C; además, este modo de transmisión se ve potenciado en el contexto de una coinfección materna por VIH. En algunos casos, la hepatitis C crónica durante la infancia supone la aparición de fibrosis hepática avanzada, con complicaciones como insuficiencia hepática y cáncer hepático, hecho que ha cambiado el enfoque general que se adopta frente a esta infección. El avance reciente más significativo en este ámbito tal vez sea el mayor conocimiento que se tiene de la seguridad y eficacia de los tratamientos antivirales basados en la administración de interferón en los niños con hepatitis C.

Resumen

La infección por el virus de la hepatitis C ha alcanzado proporciones de epidemia en todo el mundo; a pesar de que la prevalencia de esta enfermedad es menor en niños que en adultos, supone un problema clínico importante para este grupo de edad. Los tratamientos antivirales de reciente aparición están actualmente en fase de ensayo clínico para pacientes adultos con hepatitis C y ofrecen unos resultados preliminares alentadores que se deben trasladar a los niños.

Palabras clave

Hepatitis C, interferon, ribavirin, viral hepatitis.

Curr Opin Pediatr 19:570–574.

© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

Introducción

Desde el descubrimiento del virus de la hepatitis C (VHC) en 1989 [1], no han dejado de acumularse conocimientos sobre la epidemiología, evolución natural y grado de respuesta de la infección por VHC al tratamiento antiviral. Este vertiginoso progreso ha incrementado el conocimiento que tenemos de los modos de transmisión del VHC de una persona infectada a otro individuo y, ahora, estamos mejor preparados para identificar a las personas que más se beneficiarán del tratamiento antiviral en el caso de infección por VHC aguda o crónica. Sin embargo, este progreso ha sido más lento para grupos especiales de pacientes con VHC, como lactantes y niños; en consecuencia, existen importantes lagunas en los datos que sirven de apoyo para la toma de decisiones clínicas. Probablemente, este retraso, así como la escasez de estudios sobre el VHC en el grupo de edad pediátrica, se deban a la menor prevalencia del VHC en esta población o a los factores sociales y éticos asociados a la realización de ensayos clínicos con niños.

Se supone que un 2% de los adultos estadounidenses (edad ≥ 18 años) está infectado por el VHC [2]. La seroprevalencia de los anticuerpos para el VHC en niños estadounidenses oscila entre el 0,2% y 0,4%, con un aumento dependiente de la edad (0,2% para los niños de entre 6 y 11 años y 0,4% para los niños de entre 12 y 19 años) [2]. A pesar de que la mayoría de niños infectados por el VHC antes de 1992 contrajo la infección a través de transfusiones sanguíneas o de hemoderivados, casi todas las infecciones posteriores a 1992 se produjeron mediante la

transmisión vertical de la madre infectada al recién nacido [3*].

Diversos estudios iniciales sugirieron que la evolución natural de la infección por VHC en niños es benigna y se asocia a un trastorno histológico leve, hecho que podría haber supuesto un infradiagnóstico y, sin duda, haber creado reticencias entre los pediatras a pensar en la posibilidad de indicar un tratamiento antiviral [4*]. Sin embargo, este enfoque se debe relativizar habida cuenta de los casos demostrados de hepatopatía avanzada en niños infectados por VHC y la necesidad esporádica de trasplante hepático [5,6**]. El hecho de que se hayan identificado casos en los que la infección por VHC supuso la aparición de una hepatopatía avanzada y sus complicaciones durante la infancia sugiere que existe heterogeneidad en la evolución de la enfermedad, y resalta la necesidad de identificar cofactores (relacionados con el virus o con el huésped) que puedan agravar las lesiones hepáticas en el contexto de la infección por VHC en los niños.

Epidemiología de la infección pediátrica por virus de la hepatitis C

La gran mayoría de estudios epidemiológicos recientes sobre el VHC realizados en la población pediátrica se ha centrado en factores asociados a la transmisión vertical, que es el origen más habitual de nuevos casos de infección en esta población.

En un informe de la *European Pediatric Hepatitis C Network*, en el que participaron 33 centros médicos de Europa, se sugirió que existe una diferencia ligada al sexo en la posibilidad de que se produzca una transmisión vertical del VHC [7]. La probabilidad de contraer el VHC a partir de las madres infectadas era el doble en las niñas recién nacidas que en los niños. Estos datos se obtuvieron de una cohorte amplia de pares madre-hijo incluidos en un estudio clínico en curso, en el que la presencia de la infección materna por VHC se diagnosticaba siempre antes del parto, por lo que el diseño del estudio era excelente. Otro resultado de este estudio de observación multicéntrico fue una tasa de transmisión del 6%, un porcentaje coherente con los cálculos anteriores. Además del sexo femenino de los recién nacidos, el único factor identificado mediante un análisis multifactorial como asociado al aumento de la probabilidad de transmisión fue la coinfección materna por VIH, factor previamente identificado como predisponente a la transmisión vertical del VHC [7]. Cabe destacar otro aspecto con una importancia específica: el tipo de parto no repercutió en el riesgo de transmisión, por lo que la elección de la cesárea no supone una ventaja para evitar la transmisión.

En un segundo estudio de la *European Pediatric Hepatitis C Network* [8*] se abordó la exactitud de los análisis diagnósticos en el contexto de transmisión vertical. Siguen existiendo dudas respecto a las pruebas que se deben utilizar

(serológicas o virológicas) para confirmar las infecciones por VHC persistentes, así como al momento óptimo para realizarlas, en especial a causa de las implicaciones psicosociales de un diagnóstico dudoso o inexacto en el grupo de edad pediátrica. En este estudio, se utilizaron los resultados positivos en pruebas serológicas para la detección de anticuerpos anti-VHC a la edad de 18 meses o más como patrón de referencia para confirmar la presencia de la infección por VHC que, además, sirvió para determinar la exactitud del ensayo de determinación de RNA de VHC mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) cualitativa. Las pruebas de PCR en el momento del nacimiento o poco después de éste presentaban una sensibilidad relativamente baja (22%) para identificar la infección por VHC, con un valor diagnóstico positivo de sólo el 33%, pero que aumentaba significativamente (90% de sensibilidad) cuando el niño o niña alcanzaba el mes de edad y en adelante. En consecuencia, la realización del primer ensayo de determinación de RNA de VHC se debe posponer hasta que los recién nacidos alcancen el mes de edad y no se debe llevar a cabo inmediatamente después del parto. Además, y a pesar de que la PCR presenta un valor predictivo negativo muy alto (entre el 96% y el 99%), se observó, de forma infrecuente, una prueba de PCR negativa en lactantes con fluctuaciones en la viremia (falso negativo). Tomando como base estos datos, se recomendó que antes de excluir sin ningún tipo de duda la infección por VHC de transmisión vertical, se deben realizar pruebas para confirmar los resultados negativos de las pruebas serológicas después de que el niño o niña alcance los nueve meses, incluso aunque el resultado de la PCR para la determinación de RNA de VHC fuera negativo en un momento anterior a los citados nueve meses.

Evolución natural y patogenia de la infección pediátrica por el virus de la hepatitis C

Aunque existe información sobre la evolución natural de la infección por VHC en niños, es importante mantener la cautela a lo largo de esta revisión. A menudo, los estudios de la evolución natural de la infección por VHC en esta población se han llevado a cabo de forma retrospectiva y en cohortes combinadas, con orígenes de la infección por VHC tanto por transmisión vertical como asociados a transfusiones. Los pacientes que contrajeron la infección debido a una transfusión pueden presentar otras enfermedades concomitantes importantes que pueden afectar o agravar las lesiones hepáticas asociadas a la infección crónica por VHC.

Recientemente, se ha vuelto a analizar el espectro histopatológico de la infección por VHC en niños en una revisión retrospectiva de biopsias hepáticas obtenidas de 60 niños y niñas infectados por VHC que fueron objeto de un seguimiento en un centro médico de atención especializada [9**]. Tras un promedio de 13 años desde que contrajeron el VHC, los niños estaban mayoritariamente asin-

tomáticos, a pesar de que las biopsias del 12% de los pacientes presentaban signos de fibrosis con formación de puentes; este hecho confirma que, de forma similar a lo que sucede con la infección por VHC en adultos, la infección por VHC en niños puede suponer la aparición de hepatopatías progresivas y avanzadas. Durante el seguimiento, dos niños fueron tratados posteriormente a un trasplante hepático, y en el hígado explantado de uno de estos dos pacientes se identificó un carcinoma hepatocelular. Aunque importante, la información proporcionada por este estudio y otros similares anteriores sobre la evolución natural de la infección por VHC en niños no basta para poder calcular la frecuencia con la que se dan estas graves complicaciones en niños y niñas infectados por VHC. Un estudio similar realizado en Italia [10] mostró que sólo el 4,7% de las biopsias hepáticas de los niños (125 pacientes) que fueron objeto de un seguimiento en este hospital especializado indicaba la presencia de cirrosis, aunque prácticamente todos presentaban fibrosis como mínimo en fase 1, datos que concuerdan con la naturaleza progresiva del VHC en niños.

Siguen sin conocerse los mecanismos implicados en la persistencia del VHC y su capacidad de provocar lesiones hepáticas, pero probablemente intervenga en ello una compleja interacción entre determinadas características virales y las respuestas inmunitarias del huésped. Se considera que la variabilidad genética del VHC es un mecanismo crucial por el que este virus elude la vigilancia inmunitaria. La presencia simultánea de variantes virales distintas pero estrechamente relacionadas en una misma persona se denomina “quasiespecie” [11]. En un estudio italiano se examinó la relación entre la evolución de quasiespecies y el comportamiento clínico de la infección por VHC en niños con infección crónica por VHC [12**]. Los investigadores pusieron de manifiesto de forma clara que, en niños y niñas con una infección perinatal, la evolución de las quasiespecies se correlacionaba con la aparición de lesiones hepáticas (definidas por el patrón de la concentración de alanina transaminasa a lo largo del tiempo). Es importante destacar que los signos bioquímicos de lesiones hepáticas se asociaron de forma invariable a la presencia de una o muy pocas variantes, mientras que los individuos que presentaban de forma continuada unas concentraciones normales o con un incremento leve de alanina transaminasa mostraron la presencia de una quasiespecie compleja, con un aumento de la cantidad y diversidad genética de los clones virales. La mayor heterogeneidad y complejidad de las quasiespecies en niños y niñas sin signos bioquímicos de lesiones hepáticas puede sugerir que el sistema inmunitario del huésped impone una mayor presión inmunitaria sobre el VHC, hecho que puede tener implicaciones para el tratamiento futuro.

Otro ámbito fascinante y en constante evolución de la investigación sobre la patogenia de las hepatopatías en el contexto del VHC ha sido su relación con alteraciones me-

tabólicas (obesidad, diabetes mellitus e hiperlipidemia) y el papel que desempeña la esteatosis hepática como marcador de metabolopatías en la evolución de la enfermedad hepática. En un estudio reciente, Guido y Bortolotti [13**] han presentado los resultados obtenidos sobre la esteatosis hepática en niños y niñas con VHC crónico, mayoritariamente de genotipo 1. Estos investigadores pusieron de manifiesto que las biopsias hepáticas de hasta un tercio de estos niños presentaban esteatosis histológica y que había una sólida asociación estadística entre la esteatosis y las alteraciones metabólicas, en especial la obesidad definida mediante el índice de masa corporal (IMC). En adultos con VHC también se han identificado asociaciones similares entre la esteatosis y los trastornos metabólicos. Diversos estudios transversales de muestras de biopsias hepáticas y estudios de biopsias emparejadas mostraron que la esteatosis en pacientes infectados por VHC está ligada a lesiones hepáticas más graves, mayores puntuaciones en los índices de determinación de la presencia de fibrosis y, además, se puede asociar con un fracaso terapéutico [14, 15, 16*]. Se considera que la resistencia insulínica puede constituir el mecanismo subyacente básico que vincula la esteatosis y los trastornos metabólicos de pacientes infectados por VHC con la evolución de la fibrosis y la ausencia de respuesta al tratamiento antiviral [17**]. Actualmente se están realizando estudios que abordan la función que desempeñan los agentes sensibilizantes a la insulina en el tratamiento de la infección crónica por VHC.

Con independencia del mecanismo por el que el VHC provoque lesiones hepáticas, la carga que impone se mide por su capacidad para causar hepatopatías crónicas e insuficiencia hepática, así como por los costes económicos asociados a la prestación de la atención sanitaria a los individuos afectados (carga económica). En un reciente estudio [18**], se calculó la carga económica de la infección pediátrica por VHC en Estados Unidos mediante estimaciones de prevalencia de entre 23.048 y 42.296 pacientes pediátricos infectados por el VHC existentes en Estados Unidos y aproximadamente 7.200 casos de nuevas infecciones contraídas por transmisión vertical a lo largo de los siguientes diez años. Este análisis sugirió un coste global que podría alcanzar los 336 millones de dólares estadounidenses a lo largo de la próxima década (26 millones de dólares en detección sistemática, entre 117 y 206 millones en seguimiento y entre 56 y 104 millones en tratamiento). A pesar de que simplemente se trata de cálculos basados en suposiciones, estas cifras resaltan la imperiosa necesidad de estrategias terapéuticas y de prevención satisfactorias para la infección por VHC en niños.

Tratamiento para el virus de la hepatitis C en niños

Aunque el tratamiento basado en interferón para la infección crónica por VHC en la población adulta goza de una amplia aceptación, la toma de decisiones respecto al trata-

miento óptimo para niños y niñas puede ser más difícil y todavía no se ha resuelto el debate sobre las indicaciones de tratamiento para la población infantil y adolescente. Los motivos de la menor aceptación del tratamiento antiviral para niños infectados por VHC por parte de los médicos son los siguientes: la ausencia de una descripción completa de la evolución natural de la infección pediátrica por VHC, los inconvenientes de la vía de administración de interferón (inyecciones subcutáneas frente a la vía de administración oral más cómoda) y los efectos secundarios asociados al tratamiento con interferón, ribavirina o ambos fármacos. Sin embargo, las mejoras en los resultados clínicos de la acción terapéutica y el tratamiento de los efectos secundarios que aparecen durante la administración de los fármacos han motivado un mayor interés por el tratamiento de la infección por VHC en niños.

La experiencia inicial con la monoterapia de interferón sugirió que existe una mayor probabilidad de lograr una respuesta virológica mantenida (RVM, definida como una concentración indetectable de RNA de VHC a los seis meses de la interrupción del tratamiento) en la población infantil que en pacientes adultos infectados por VHC [19]. De forma similar a los resultados obtenidos en estudios realizados con pacientes adultos infectados por VHC, la adición de ribavirina al tratamiento con interferón permitió conseguir una mayor tasa de RVM en niños [20-22]. Estas observaciones tempranas han allanado el camino de los recientes estudios que utilizan formulaciones de interferón pegilado y de acción más prolongada (interferón pegilado [PEG IFN]).

En un estudio reciente que utilizó la monoterapia con PEG IFN α -2a en 14 niños con infección por VHC (13 de 14 infectados por el genotipo 1 con edades comprendidas entre 2 y 8 años), se puso de manifiesto que el tratamiento era tolerable, relativamente seguro y se asociaba a una tasa de RVM del 43% [23**]. Las reacciones adversas notificadas fueron similares a las observadas durante el tratamiento en pacientes adultos infectados por VHC. En un estudio de un tamaño similar se evaluó la seguridad y eficacia del tratamiento combinado con PEG IFN y ribavirina para la infección crónica por VHC en el grupo de edad pediátrica, para lo que se administró a diez niños (con unas edades comprendidas entre 11 y 18 años) dicho tratamiento combinado durante 48 semanas [24]. Tres pacientes (30%) alcanzaron una RVM y todos toleraron bien el tratamiento sin que aparecieran reacciones adversas graves. Es importante tener en cuenta que los resultados de este estudio se pueden haber visto algo atenuados por la inclusión tanto de pacientes no tratados previamente con esta combinación de fármacos como de individuos que no habían respondido a una tanda anterior del tratamiento antiviral.

El mayor estudio piloto sobre el tratamiento combinado con PEG IFN y ribavirina en población infantil incluyó a 62 pacientes (con edades comprendidas entre 2 y 17

años) a los que se administraron semanalmente inyecciones de PEG IFN α -2b y ribavirina oral durante 48 semanas [25]. Se observó una RVM en 22 de los 46 pacientes (48%) con infección de genotipo 1 y en 13 de los 13 pacientes (100%) con infecciones de los genotipos 2 y 3. En general, el tratamiento de este estudio se toleró bien y el cumplimiento terapéutico fue bueno, incluso en el grupo de edad adolescente.

A pesar de que la *Food and Drug Administration* de EEUU ha aprobado el uso de interferón α -2b y ribavirina en pacientes de entre 3 y 18 años infectados por VHC, los tratamientos basados en PEG IFN todavía no han sido autorizados. Teniendo en cuenta el diseño y tamaño de los estudios publicados hasta la fecha, resulta evidente que aún queda mucho por aprender sobre la seguridad y eficacia de estos tratamientos en la población infantil. Cabe destacar que existen cuestiones pediátricas especiales que se deben tener en cuenta antes de iniciar ensayos clínicos de mayor envergadura. Se han demostrado con claridad las propiedades teratogénas de ribavirina y, por lo tanto, se deben extremar las precauciones al indicar este fármaco a adolescentes (tanto varones como mujeres). El médico que trate a adolescentes debe asesorarles sobre el uso correcto de medidas anticonceptivas durante el tratamiento y a lo largo de diversos meses desde el fin de su administración. Se desconoce si estos agentes son seguros en niños con menos de dos o tres años y, habida cuenta de las posibilidades modestas pero bien documentadas de eliminación espontánea del VHC contraído por transmisión vertical durante los primeros dos años de vida, el tratamiento de los niños pequeños no es aconsejable en este momento.

En Estados Unidos y Europa se están llevando a cabo diversos estudios multicéntricos aleatorizados en los que se utiliza el tratamiento combinado con PEG IFN y ribavirina en niños infectados por VHC y, probablemente, proporcionarán más datos sobre la seguridad, tolerabilidad y eficacia de estos agentes y la correcta selección de los candidatos al tratamiento.

Trasplante hepático en casos de infección pediátrica por virus de la hepatitis C

Aunque los resultados clínicos de los trasplantes hepáticos (trasplante hepático ortotópico [THO]) para el tratamiento de la infección crónica por VHC han recibido una considerable atención en los artículos médicos centrados en pacientes adultos, se han publicado pocos datos equivalentes en el ámbito pediátrico. Recientemente, se ha publicado el estudio de Estados Unidos que más información ha aportado, basado en la evaluación retrospectiva de todos los pacientes pediátricos (edad \leq 17 años) a los que se ha practicado un THO para el tratamiento de la infección por VHC mediante la base de datos de la *United Network for Organ Sharing OLT* [26**]. Las tasas de supervi-

vencia del paciente y del aloinjerto a los cinco años fueron del 71,6% y 55%, respectivamente, porcentajes que concuerdan con las cifras publicadas para pacientes adultos. Las tasas de supervivencia del paciente y del injerto fueron considerablemente menores tras un nuevo trasplante (55,5% y 33,8%, respectivamente). En conjunto, 23 de los 67 pacientes (34%) fallecieron tras el trasplante inicial o un segundo trasplante. Las causas incluyeron una "hepatitis recurrente", como mínimo en cuatro individuos, y un carcinoma hepatocelular metastásico, que apareció en un paciente. Aunque estos datos pusieron de manifiesto que los pacientes pediátricos se pueden beneficiar de un THO, también sugirieron que los resultados clínicos a largo plazo son insuficientes, en especial si se tienen en cuenta las limitadas opciones terapéuticas que quedan después de un THO para erradicar el VHC [27**].

Conclusión

Queda mucho por aprender sobre la prevención de la transmisión vertical, los factores asociados a la evolución natural acelerada y los medios para optimizar la respuesta a los tratamientos antivirales en el contexto de la infección pediátrica por VHC. Sin embargo, todos los conocimientos obtenidos hasta la fecha sugieren que, de hecho, lo que se suponía una enfermedad benigna puede estar asociado a unas cargas significativas en términos socioeconómicos y de salud, hecho que respalda la necesidad de identificar de forma temprana a la población infantil afectada y tener en cuenta la posibilidad de administrar un tratamiento cuando resulte apropiado. Los tratamientos antivirales de reciente aparición pueden tener importantes implicaciones en el enfoque que se adopte para la infección pediátrica por VHC en las dos próximas décadas, y pueden hacer del tratamiento una opción más atractiva para este valioso y especial grupo de pacientes. Es de una importancia capital que las empresas farmacéuticas y los organismos gubernamentales fomenten y presen apoyo a los ensayos clínicos sobre la infección pediátrica por VHC.

Bibliografía y lecturas recomendadas

Se han resaltado los artículos de especial importancia, publicados en el período anual de la revisión, como:

- artículos de especial interés
- artículos de extraordinario interés

Pueden consultarse otras referencias relativas a este tema en el apartado de Current World Literature del Original de este número (página 608).

- 1 Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359–362.
- 2 Alter MD, Kruszon-Moran D, Nainan OV, *et al.* The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988–1994. *N Engl J Med* 1999; 341:556–562.
- 3 Davison SM, Mieli-Vergani G, Sira J, Kelly DA. Perinatal hepatitis C virus infection: diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2006; 91:781–785.

Este excelente artículo de revisión detalla aspectos importantes relacionados con la epidemiología y tratamiento de la infección por VHC en los niños y proporciona recomendaciones específicas sobre las pruebas y seguimiento de los pacientes de riesgo.

- 4 Elisofon SA, Jonas MM. Hepatitis B and C in children: current treatment and future strategies. *Clin Liver Dis* 2006; 10:133–148.

Este importante artículo de revisión especifica el tratamiento de las infecciones crónicas por VHC y el virus de la hepatitis B en niños y presenta tablas de resumen informativas.

- 5 Udell IW, Barshes NR, Finegold MJ, *et al.* Hepatitis C viral recurrence in a pediatric patient following liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2006; 10:617–622.

- 6 Rumbo C, Fawaz RL, Emre SH, *et al.* Hepatitis C in children: a quaternary referral center perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:209–216.

Revisión retrospectiva de todos los pacientes infectados por VHC del servicio de trasplantes hepáticos pediátricos de un centro médico de atención especializada entre 1999 y 2004. Confirma la naturaleza progresiva de la infección por VHC en niños, incluida la hepatopatía en fase terminal, y sugiere que la recurrencia posterior al trasplante, similar a la de los adultos, es universal.

- 7 European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex but not elective cesarean section effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2005; 192:1872–1879.

- 8 Polywka S, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. Accuracy of HCV-RNA PCR tests for diagnosis or exclusion of vertically acquired HCV infection. *J Med Virol* 2006; 78:305–310.

En este estudio se aborda la importante cuestión de la utilización óptima de ensayos virológicos diagnósticos en el contexto de transmisión vertical de la infección por VHC. El estudio evaluó la sensibilidad y especificidad de la detección de RNA de VHC para evitar falsos positivos o falsos negativos, que pueden crear una inquietud considerable e innecesaria en los pacientes.

- 9 Mohan P, Colvin C, Glymph C, *et al.* Clinical spectrum and histopathologic features of chronic hepatitis C infection in children. *J Pediatr* 2007; 150:168–174.

Uno de los pocos estudios histopatológicos llevados a cabo minuciosamente en niños infectados por VHC; aporta datos al conocimiento existente de la evolución natural del VHC en la población pediátrica.

- 10 Iorio R, Giannattasio A, Sepe A, *et al.* Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1431–1437.

- 11 Martell M, Esteban JI, Quer J, *et al.* Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol* 1992; 66:3225–3229.

- 12 Farci P, Quinti I, Farci S, *et al.* Evolution of hepatitis C viral quasispecies and hepatic injury in perinatally infected children followed prospectively. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:8475–8480.

Estudio virológico molecular en el que se muestra una relación directa entre la evolución de las quasispecies de VHC y las lesiones hepáticas en niños con infección crónica por VHC.

- 13 Guido M, Bortolotti F. Liver steatosis in children with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2611–2615.

Aunque de naturaleza retrospectiva, este estudio es uno de los primeros en abordar la frecuencia e importancia clínica de la esteatosis en el contexto de la infección pediátrica por VHC y su relación con las alteraciones metabólicas.

- 14 Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, *et al.* Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001; 33:1358–1364.

- 15 Monto A, Alonzo J, Watson JJ, *et al.* Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology* 2002; 36:729–736.

- 16 Giannattasio A, Spagnuolo MI, Sepe A, *et al.* Is HCV infection associated with liver steatosis also in children? *J Hepatol* 2006; 45:350–354.

Este estudio retrospectivo sugirió que existe una asociación significativa entre la esteatosis hepática en niños infectados por VHC y la velocidad de evolución de la fibrosis y la respuesta al tratamiento basado en interferón.

- 17 Zein NN, Poterucha JJ. Steatosis in hepatitis C: the missing link to metabolic abnormalities? *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2616–2618.

Este editorial acompaña el artículo de Guido y Bortolotti [13*]. Es importante porque describe la compleja asociación entre las metabopatías (como la obesidad y el síndrome metabólico, entre otras) y los resultados clínicos de la infección por VHC.

- 18 Jhaveri R, Grant W, Kauf TL, McHutchison J. The burden of hepatitis C virus infection in children: estimated direct medical costs over a 10-year period. *J Pediatr* 2006; 148:353–358.

Quizá el único estudio entre los artículos médicos publicados en inglés recientemente que aborda la carga económica de la infección por VHC en niños.

- 19 Jacobson KR, Murray K, Zellos A, Schwarz KB. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:52–58.

- 20 Süoğlu DOD, Elkabes B, Sökücü S, Saner G. Does interferon and ribavirin combination therapy increase the rate of treatment response in children with hepatitis C? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:199–206.
 - 21 Wirth S, Lang T, Gehring S, Gerner P. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:1280–1284.
 - 22 Gonzalez-Peralta RP, Kelly DA, Haber B, *et al.* Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Hepatology* 2005; 42:1010–1018.
 - 23 Schwarz KB, Mohan P, Narkewicz MR, *et al.* Safety, efficacy and pharmacokinetics of peginterferon alpha2a (40 kd) in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:499–505.
- Ensayo preliminar, multicéntrico y abierto sobre niños con infección crónica por VHC llevado a cabo para analizar la seguridad, eficacia y farmacocinética del tratamiento combinado con PEG IFN a-2a y ribavirina. Aunque se trata de un estudio pequeño en cuanto a tamaño de la muestra, puso de manifiesto una seguridad y eficacia aceptables del tratamiento combinado.
- 24 Baker RD, Dee D, Baker SS. Response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:111–114.
 - 25 Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41:1013–1018.
 - 26 Barshes NR, Udeh IW, Lee TC, *et al.* The natural history of hepatitis C virus in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transplant* 2006; 12:1119–1123.
- Este estudio constituye una excelente revisión retrospectiva de todos los pacientes pediátricos infectados por VHC a los que se practicó un trasplante hepático en Estados Unidos entre 1998 y 2005. El estudio puso de manifiesto un elevado riesgo de recurrencia del VHC, que puede desembocar en una insuficiencia hepática que obligue a un nuevo trasplante.
- 27 Haber B. Hepatitis C, liver transplantation, and why we should consider children separately. *Liver Transpl* 2006; 12:1042–1043.
- Editorial serio y bien redactado que acompaña el estudio de Barshes y cols. [26]. Identifica aspectos específicos del ámbito pediátrico que se deben tener en cuenta en un contexto de trasplante hepático a causa del VHC.